



· 专家述评 ·



虞先濬，主任医师，二级教授，外科学和肿瘤学双科博士研究生导师，现任复旦大学附属肿瘤医院副院长、上海市胰腺肿瘤研究所所长、复旦大学胰腺肿瘤研究所所长、中国抗癌协会胰腺癌专业委员会主任委员。长期从事胰腺肿瘤外科基础和临床转化研究。获得国家杰出青年科学基金、全国五一劳动奖章，入选科技部“中青年科技创新领军人才”、国家百千万人才工程“有突出贡献中青年专家”，享受国务院政府特殊津贴，被评为上海市科技精英、上海市领军人才、上海工匠、上海市优秀学术带头人。主持国家自然科学基金中德国际重点合作项目1项、区域合作重点项目1项、面上项目3项，省部级项目12项。以通信作者在*Journal of Clinical Oncology*、*Gut*、*Annals of Surgery*、*Cell Research*、*Autophagy*、*Clinical Cancer Research*、*Cancer Research*等国际权威SCI收录期刊上发表论文200余篇，获得国家实用新型专利5项。作为第一完成人获得中国抗癌协会科技奖一等奖、上海医学科技奖一等奖、上海市职工优秀创新成果奖一等奖。

2022年度胰腺癌研究及诊疗新进展

王旭，程合，刘辰，虞先濬

复旦大学附属肿瘤医院胰腺外科，复旦大学上海医学院肿瘤学系，复旦大学胰腺肿瘤研究所，上海市胰腺肿瘤研究所，上海 200032

〔摘要〕胰腺癌是中国致死人数排名第六的恶性肿瘤，其恶性程度高，早期病情隐匿，超过80%的患者在就诊时已进展为晚期，错失手术切除治愈的机会；而成功接受了手术治疗的胰腺癌患者，也极易发生转移，5年生存率仅为15%~20%。不同于其他癌种，胰腺癌的放化疗及免疫治疗效率均较低，分子分型和精准治疗技术的研究也相对落后，急需临床医疗资源的投入和优质科研成果的转化，以改善患者预后。2022年是胰腺癌转化研究领域厚积薄发的一年，见证了第1个靶向KRAS^{G12D}的小分子药物的诞生和个性化T细胞受体工程化T（T-cell receptor engineered T, TCR-T）细胞治疗技术的临床应用，在胰腺癌发病因素、分子机制、代谢、免疫微环境等基础领域，以及早期诊断、手术治疗、药物治疗、免疫治疗等临床领域也各自取得了新突破。本文对2022年胰腺癌研究和诊疗领域的最新进展进行综述。

〔关键词〕胰腺癌；基础研究；临床研究

中图分类号：R735.9 文献标志码：A DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2023.01.001

New progress in basic research, clinical diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2022 WANG Xu, CHENG He, LIU Chen, YU Xianjun (Department of Pancreatic Surgery, Fudan University Shanghai Cancer Center; Department of Oncology, Shanghai Medical College, Fudan University; Pancreatic Cancer Institute, Fudan University; Shanghai Pancreatic Cancer Institute, Shanghai 200032, China)

Correspondence to: YU Xianjun, E-mail: yuxianjun@fudanpci.org.

基金项目：国家自然科学基金（82172884，82072693，81902417，U21A20374）；上海市教委科技创新项目（2019-01-07-00-E00057）；上海市科技重大专项（21JC1401500）；上海市医院发展中心临床与科技创新项目（SHDC12018109，SHDC2020CR1006A）；国家重点研发计划（2020YFA0803202）。

第一作者：王旭（ORCID: 0000-0001-6920-0375），博士，副研究员。

通信作者：虞先濬（ORCID: 0000-0002-6697-7143），博士，教授、主任医师，复旦大学附属肿瘤医院副院长，E-mail: yuxianjun@fudanpci.org.

[**Abstract**] Pancreatic cancer is the sixth leading cause of cancer-related death in China. It is characterized by high malignancy and concealment at early stages. More than 80% of patients have progressed to advanced stages at the time of diagnosis, and missed the opportunity of surgical resection. Pancreatic cancer patients who have successfully received surgical resection are at a high risk of metastasis, and the 5-year survival rate is only 15%-20%. Unlike other types of cancer, radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy do not work well for pancreatic cancer, and the research in molecular subtyping and precision medical therapy technology is also slow. It is an urgent need to devote more clinical medical resources and transfer high-quality scientific research achievements to improve the prognosis of patients. The year 2022 is a year of profound accumulation in the field of translational pancreatic cancer research, witnessing the generation of the first small-molecule drug targeting KRAS^{G12D} and the clinical application of personalized T-cell receptor engineered T (TCR-T) cell therapy, as well as other advances in basic fields such as pathogenesis, molecular mechanism, metabolic immune microenvironment, and clinical fields such as early diagnosis, surgical treatment, radiation therapy, chemotherapy and immunotherapy. Here we reviewed the latest progress in research, diagnosis and treatment of pancreatic cancer in 2022.

[**Key words**] Pancreatic cancer; Basic research; Clinical research

胰腺癌是当前世界范围内第7大癌症相关致死病因,也是死亡率最接近发病率的恶性肿瘤(2020年全球新增患者495 773例,死亡患者466 003例),其5年生存率为9%~11%,严重危害人类的生命健康^[1-3]。中国医学科学院国家癌症中心最新发布的数据显示,中国2022年预计有134 374例新增胰腺癌患者和131 203例胰腺癌死亡患者,总人群发病率位列肿瘤类第8位,死亡率位列肿瘤类第6位,其中男性发病率排第5位,死亡率排第3位,均高于女性,呈现出一定的性别差异^[4]。美国癌症协会发布的卫生统计数据与中国的情况略有不同,其2022年预计有62 210例新增胰腺癌患者和49 830例胰腺癌死亡患者,发病率在所有癌症中仅排第12位,但值得注意的是,美国胰腺癌的总死亡率已超过乳腺癌,成为其癌症死亡的第3大常见原因,且这种变化倾向普遍存在于发达国家和经济增长较快的发展中国家^[1, 3]。由此可以预测,随着人民生活水平的稳定提高和人口老龄化社会的到来,中国胰腺癌的发病率将进一步攀升,急需加速临床医学专业人才的培养和有效治疗手段的研发,提前布局,应对趋势。以下逐一介绍2022年胰腺癌基础与临床研究的最新进展。

1 发病因素研究

1.1 流行病学研究

胰腺癌[90%为胰腺导管腺癌(pancreatic ductal adenocarcinoma, PDAC)]的发病率随人种和地域分布呈现出巨大差异,其中西欧和北美

人群的发病率最高,而东非和中南亚人群最低,两者差距可达10余倍^[2]。导致差异的因素包括遗传学和非遗传学两方面。近期一项回顾性研究^[5]表明,相比美国白种人PDAC患者,美国非裔PDAC患者的年龄较小,初始肿瘤较大,在手术和系统治疗后的总体存活期较短,其中,接受系统治疗的黑人患者生存率与没有接受系统治疗的白人患者相似,因此非洲裔遗传背景可能是胰腺癌的危险因素。此外,经济发达地区的肥胖和糖尿病发病率均较高,被认为是导致较高的胰腺癌发病率的危险因素^[2]。近期,美国国家卫生研究院-美国退休人员协会(National Institutes of Health and the American Association of Retired Persons, NIH-AARP)饮食和健康研究院报道了一项针对269 480名参与者、长达15.2年的前瞻性研究^[6],结果表明,肥胖是胰腺癌的危险因素,其中早期肥胖者和男性肥胖者的胰腺癌发病风险最高。近年来糖尿病与胰腺癌的关系逐渐受到重视,其中Ⅱ型糖尿病和新发性3C型糖尿病都与PDAC相关^[7];新发糖尿病患者罹患PDAC的概率竟是普通人群的8倍,因此有必要对该人群优先开展针对PDAC的早期筛查^[8]。此外,饮食、年龄、血型、吸烟和酗酒也是胰腺癌发病率的独立危险因素^[2]。另有一项纳入535 824名受试者的前瞻性研究^[9]公布的结果表明,遵循健康饮食指数,采用地中海式饮食或抗高血压饮食可以显著降低胰腺癌的发病风险。

1.2 癌前病变研究

胰腺癌的癌前病变主要包括各种类型的慢性胰腺炎、胰腺导管内乳头状黏液性肿瘤 (intraductal papillary mucinous neoplasm of pancreas, IPMN)、胰腺上皮内瘤变 (pancreatic intraepithelial neoplasia, PanIN) 等, 注重癌前病变的治疗和管理可以预防或延缓胰腺癌的发生。

近期有囊括近800万名受试者的回顾性研究^[10-11]分别报道了急性胰腺炎和慢性胰腺炎作为胰腺癌风险因素的分析结果, 从长期来看, 急性胰腺炎也是胰腺癌的危险因素, 且癌变风险随其发作次数的增加而增加, 由急性发展至慢性胰腺炎可导致更高的胰腺癌风险。为监控胰腺的炎-癌转化, 一项多中心研究^[12]建立了一套多生物标志物的诊断指纹, 主要包含糖类抗原19-9 (carbohydrate antigen 19-9, CA19-9) 和12个以鞘磷脂、神经酰胺、溶血磷脂酰乙醇胺等脂类为主的代谢物, 可以通过液相色谱-质谱法 (liquid chromatography-mass spectroscopy, LC-MS) 快速检测。另一项回顾性研究^[13]则纳入46 041例慢性胰腺炎患者, 应用机器学习构建了一个基于腹部计算机断层成像 (computed tomography, CT) 和磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 的预测算法, 用于胰腺炎患者的PDAC风险的特征分析和预警。

对另外一种癌前病变IPMN进行免疫特征的提取也可以实现PDAC的早期诊断^[14], 其中, 细胞毒性T淋巴细胞和记忆性T淋巴细胞, 以及具有抗原经验的T/B淋巴细胞的定量分析可被用于评估后续的胰腺癌进展^[15]。此外, 一项囊括了122个IPMN和PanIN的全基因组测序、甲基化测序和转录组测序的联合分析^[16]表明, 黏蛋白样基因*MUCL3*的表观遗传调控与癌前病变的胰腺癌风险密切相关。血清标志物也可用于风险预测, 近期一项研究^[17]鉴定了1个IPMN向PDAC转化的新型血清标识物ApoA2-i, 将ApoA2-i血清测试结合影像学分析, 可以提高风险预测的准确度。最后, 癌前病变结合长期糖尿病或雌性激素表达异常可以进一步增加胰腺癌的发生风险^[18-19]。

2 基础研究进展

2.1 肿瘤遗传学研究

KRAS、*TP53*、*SMAD4*和*CDKN2A*基因的体细胞突变是绝大多数PDAC的分子遗传特征和主效驱动因素, 其中约90%的PDAC含有*KRAS*突变^[20-21]。此外, 部分胰腺癌患者携带癌症易感基因和胚系致病变异 (germline pathogenic variant, GPV), GPV在患者中的存在频率从2.38% (*ATM*) 到0.19% (*BRCA1*和*CDKN2A*) 不等^[22]。近期一项纳入676 667名受试者的回顾性研究^[23]对PDAC中的GPV进行验证性统计, 结果发现会带来显著胰腺癌发生风险的GPV基因主要有*BRCA1*、*BRCA2*、*PALB2*、*MSH2*、*ATM*、*CDKN2A*、*CHEK2*和*PALB2*。最近一项研究^[24]发现, *CDKN2B*的rs1412832多态性的T等位基因与PDAC风险显著相关; 同时, 另一项研究^[25]也鉴定到1个与*CDKN2B*基因存在关联的PDAC风险SNP位点rs10811661, 使*CDKN2B*成为胰腺癌GPV基因列表中的新成员。遗传易感特征除来源于突变基因外, 还可受端粒长度影响, 近期的一项研究^[26]表明, 较短的端粒可以显著增加PDAC的发生风险。

虽然*KRAS*基因突变事件占据胰腺癌的主流, 但仍有为数不多的胰腺癌具备完整的野生型*KRAS*基因, 在这些肿瘤中存在着未知的替代性驱动因素。编码神经纤维蛋白的*NF1*基因失活就是一种替代性驱动因素, *NF1*失活可以在*KRAS*未突变的情况下诱导胰腺肿瘤, 并可协同*TP53*突变促进肿瘤更快速的进展^[27]。除DNA突变外, 胰腺癌mRNA的可变剪切调控近年来也受到密切关注, 一项研究^[28]表明, *ELP2*基因的第6号外显子存在两种可变剪切体V1和V2, 两者竞争性结合JAK1/STAT3, 其中V1/V2的降低可以阻止STAT3磷酸化, 抑制PDAC的进展。

2022年多项研究丰富了我们对于促进胰腺癌的关键遗传事件的认识, 其中包括新的抑癌基因和促癌基因。胰岛2 (islet-2, *ISL2*) 在胰腺分化中发挥着重要作用, 最近被发现具有抑癌作用, 通常会在胰腺癌进展中被DNA甲基化沉默^[29]。糖蛋白激素α亚基 (glycoprotein hormone alpha

subunit, CGA)是糖蛋白激素的共用 α 亚基,首次被发现具有独立的肿瘤生物学作用,也是一个新的抑癌基因^[30]。胰腺祖细胞分化与增殖因子是一种外分泌促癌因子,近期研究^[31]发现,胰腺祖细胞分化与增殖因子在胰腺癌中的表达显著升高,胰腺祖细胞分化与增殖因子高表达的患者预后较差。GATA3和GATA6抑制胰腺癌的发展,两者在肿瘤转移中的表达显著下降,且与基底细胞的标志物负相关^[32]。甲硫氨酸亚砷还原酶A(methionine sulfoxide reductase A, MSRA)可以还原被氧化的甲硫氨酸,避免丙酮酸激酶M2(pyruvate kinase M2, PKM2)过度活化,抑制胰腺癌细胞的转移和扩散^[33]。胰腺癌细胞中异常表达的RUNX1基因抑制一种关键的促凋亡因子NOXA,阻止癌细胞的凋亡^[34]。RASON蛋白是一种对KRAS信号转导通路至关重要的蛋白,可促进胰腺癌的发生、发展并提高其对表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)抑制剂的抵抗^[35]。

值得注意的是有些基因的功能具有阶段性和时效性,不可以被简单地划分为致癌或抑癌基因。一项基于PanIN-to-PDAC小鼠模型的研究^[36]揭示了Notch信号通路转录因子Hes1在胰腺癌中的复杂作用机制。以往认为Hes1对胰腺炎损伤后的再生具有重要作用,而新的研究^[36]则表明,Hes1促进PanIN的启动,但是抑制其向PDAC的进展。进一步的ChIP-seq实验^[36]发现,Hes1缺失可以通过上调Muc5ac促进胰腺癌进展中的上皮-间质转化,因此Hes1可以根据胰腺细胞的命运变化发挥不同的功能。

表观遗传学层面,一项研究^[37]对13例PDAC患者的肿瘤细胞进行了高精度单细胞多组学测序,系统性地解析了肿瘤细胞DNA甲基化组、染色体状态组和转录组的关键特征及调控关系,发现DNA甲基化在胰腺癌的发生过程中增强了对基因表达的调控,其中数百个基因的启动子区DNA甲基化显著上调,呈现高度的一致性,该研究还筛选出一批以ZNF667和ZNF667-AS1为代表的候选胰腺癌预后标志物。另一项研究^[38]则系统性地阐明了胰腺癌染色质的开放性特征,

并以此将胰腺癌分为经典型、基底样型、经典-组细胞型和糖代谢型四个类型。翻译后修饰层面,O-GlcNAc糖基化修饰水平的异常与PDAC的发生、发展密切相关,其中MDH1第Ser189位氨基酸的糖基化可以增强其酶活性,促进谷氨酰胺(glutamine, Gln)代谢、还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)的产生及肿瘤细胞的生长^[39]。

2.2 肿瘤免疫微环境研究

总体而言,胰腺癌免疫微环境贫血缺氧,免疫原性低,间质化程度高且致密,以抑制性特征为主。解析抑制性免疫微环境的形成机制,探索将其由“冷”变“热”的干预手段是当前研究的热点。

近期一项研究^[40]提出,脂质核受体 δ 的激活可以诱导KRAS突变的胰腺上皮细胞分泌趋化因子CC配体2[chemokine (C-C motif) ligand 2, CCL2],CCL2通过CCL2/趋化因子CC受体2[chemokine (C-C motif) receptor 2, CCR2]轴招募免疫抑制性的巨噬细胞和髓系来源的抑制性免疫细胞,进而促进PDAC免疫抑制微环境的形成。特定的细胞类型也是PDAC免疫抑制微环境的调控因素,一项研究^[41]关注到胰腺星形细胞在重塑胰腺癌免疫抑制微环境中的功能,并描述了自噬阻断和维生素D受体(vitamin D receptor, VDR)信号通路激活在胰腺星形细胞调控中的作用。与健康细胞相比,胰腺癌细胞表面存在异常糖基化和N-聚糖涂层,近期一项研究^[42]表明,N-聚糖涂层可以干扰免疫细胞和肿瘤细胞之间的免疫突触的形成,而2-脱氧-d-葡萄糖治疗可以破坏该涂层,增强T细胞对肿瘤的杀伤。另一项类似的研究^[43]则表明,胰腺癌细胞表面失活的CXCL12-TGM2-KRT19可以形成一层保护性的纤维盔甲,固定并排除原本会攻击肿瘤的T细胞,应用药物或遗传手段干预KRT19和TGM2,可以使癌细胞失去保护,促进T细胞的浸润和攻击。

胰腺癌中不同类型的免疫细胞占比及特征与患者生存密切相关。近期一项研究^[44]绘制了胰腺癌微环境中免疫细胞的空间图谱,并以此作为

一种新表型开展预后分析,研究表明,肿瘤微环境中免疫细胞的数量与患者预后无关,而每种类型免疫细胞的密度及其在肿瘤空间结构中的排列则具有预后价值,值得注意的是,在生存期较短的患者中,白细胞介素-10(interleukin-10, IL-10)阳性的髓单核细胞往往位于颗粒酶B阳性的CD8阳性T细胞簇附近,而在生存期较长的患者中,IL-10阳性的髓单核细胞则更多地位于程序性死亡[蛋白]-1(programmed death-1, PD-1)阳性的CD4阳性T细胞簇附近。

单细胞测序技术和多组学技术的联合应用^[45]为我们揭示了胰腺癌免疫微环境的更多细节,该研究从31例患者身上采集了83个PDAC样本和相邻的正常组织样本,开展单细胞RNA测序、全外显子测序、空间转录组学和蛋白质组学分析,在接受过化疗的患者样本中,与炎症性癌症相关成纤维细胞含量较高,金属硫蛋白基因上调,促进了胰腺癌的耐药性^[45]。胰腺癌微环境中的自然杀伤(natural killer, NK)细胞、T细胞和调节性T(regulatory T, Treg)细胞均高度表达衰竭标志物,也许可以解释PDAC的免疫检查点阻断疗法差强人意的现象^[45]。NECTIN受体在所有肿瘤细胞中高表达,而TIGIT在耗竭的T细胞中高表达,表明靶向NECTIN-TIGIT轴也许可以增强抗肿瘤T细胞的活性^[45]。另一项应用单细胞测序和谱系示踪的研究^[46]从胰腺癌微环境中鉴定了一类来源于间皮细胞的抗原呈递型癌症相关成纤维细胞,其表面抗原可以将T细胞转化为Treg细胞;对小鼠模型注射间皮素抗体,可以阻断Treg细胞的转化,促进抗肿瘤免疫。

最后,微生物也是肿瘤免疫微环境的重要组成部分,具有重要的研究价值。在胰腺癌微生物的元基因组研究中,鉴定出30种肠道微生物和18种口腔微生物与PDAC风险相关^[47-48]。一项应用宿主-微生物组相互作用的单细胞分析^[49]阐明了与炎症表型和低生存率密切相关的特定微生物,将其作为胰腺癌早期诊断的生物标志物,发现胰腺癌中的免疫反应主要针对微生物,而不是癌细胞,这可能也是胰腺癌难治的原因之一,进一步理解微生物在肿瘤组织中的免疫角色可能有

助于找到更有效的治疗方法。

2.3 肿瘤代谢微环境研究

胰腺癌微环境充斥着成纤维细胞及其分泌的细胞外基质,其与肿瘤细胞之间存在复杂的代谢相互作用。近期一项研究^[50]阐述了细胞外基质中胶原蛋白的类别干预肿瘤细胞线粒体代谢的机制,基质金属蛋白酶切割的I型胶原蛋白能够刺激肿瘤生长,而完整的I型胶原蛋白则抑制肿瘤生长,切割的I型胶原蛋白可以激活双倍核苷酸受体1-NF- κ B-p62-NRF2信号转导通路并促进PDAC的生长,而完整的I型胶原蛋白诱导双倍核苷酸受体1的降解并破坏线粒体的生成和代谢功能,阻止PDAC的生长和转移。胰腺癌细胞代谢存在瘤内异质性,研究^[51]发现,胰腺癌微环境中存在两类不同的癌细胞,因为相互之间的代谢需求不同,因此可以互相交换对方所需的营养物质,形成代谢共生,其中一类细胞高度依赖线粒体代谢,在遇到破坏线粒体代谢的药物苯乙双胍时,可以从另一类细胞获取天冬氨酸来度过能量代谢危机。

胰腺癌微环境中代谢组学的研究也取得了一定的进展。一项研究^[52]通过质谱、RNA测序和组织原位技术,发现名为类花生酸的特殊分子是参与胰腺癌肿瘤进展中细胞相互作用的新型信号分子,有望用于胰腺癌的早期诊断和监测。另一项^[53]研究表明,透明质酸是胰腺癌细胞可选的能量和物质来源之一,这一发现不仅再次提示胰腺癌细胞的代谢异质性和可塑性,也为确立新的药物治疗策略提供了思路。胰腺癌中的癌症相关成纤维细胞还可以通过NUFIP1依赖的自噬途径,调节自身的脯氨酸生物合成,在微环境中分泌核苷,促进胰腺癌细胞的增殖^[54]。

2.4 药物和靶点研究

为改善曲美替尼治疗PDAC的效果,对人类PDAC细胞培养物和小鼠模型进行了418种药物的高通量筛选,发现治疗肺纤维化的尼达尼布与曲美替尼联合使用时能有效地刺激T细胞在胰腺癌中的浸润,这两种药物的组合性疗法可以在杀伤肿瘤细胞的同时重塑免疫微环境^[55]。与此类似,吉西他滨是治疗晚期胰腺癌的一线药物,

但也容易诱发耐药性,一项研究^[56]揭示了has-miR-3178通过RhoB/PI3K/Akt信号通路介导ABC转运蛋白上调促进了吉西他滨的耐药。此外,功能代谢组学的研究^[57]表明,cAMP-AMP轴是吉西他滨抑制胰腺肿瘤生长的旁路机制,对该功能进行优化设计也许可以增强吉西他滨的药效多靶化,克服耐药发生。

小众突变靶点的药物研发和适用范围研究也取得了进展。多腺苷二磷酸核糖聚合酶抑制剂[poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor, PARPi]被美国食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于携带BRCA1/2突变的转移性PDAC患者的标准维持治疗,近期研究^[58]发现, RNA m6A甲基转移酶METTL16表达升高的PDAC患者也可以从PARPi治疗中受益。美国FDA批准的艾伏尼布,是一种突变型/野生型异柠檬酸脱氢酶1(isocitrate dehydrogenase 1, IDH1)抑制剂,最新研究^[59]发现,其对携带IDH1突变的胰腺癌或高表达野生型IDH1的胰腺癌可以起到靶向治疗的作用。一种新型ClpP激动剂ZG111,在不同KRAS基因型的胰腺癌细胞中均激活ClpP蛋白水解酶功能,干预线粒体稳态,抑制胰腺癌细胞增殖,是一种潜在的胰腺癌治疗新药^[60]。铁死亡诱导剂MMRi62能够促进含有KRAS和TP53突变的PDAC细胞中铁蛋白重链的溶酶体降解和铁沉积,从而抑制肿瘤细胞生长并阻止其远端转移^[61]。最后,一种传统的抗真菌药物益康唑具有较好的抗胰腺癌活性,其可以通过ATF3/AKT/mTOR通路激活胰腺癌细胞的自噬,抑制细胞内溶酶体合成和功能阻滞,诱发内质网应激和细胞凋亡^[62]。

值得注意的是,一项研究^[63]通过药物逆转胰腺癌细胞分化而非杀伤胰腺癌细胞来干预胰腺癌的发生、发展,研究人员筛选了两种可以抑制癌前病变细胞进展的小分子,逆转了腺泡导管化生的过程,让腺泡细胞保持其自然状态,预防了胰腺癌的发生。同样的目的可以通过操控一个重要的胰腺癌分化因子GREM1来实现,GREM1在胰腺癌的细胞异质性调控中发挥着重要作用;失活GREM1能让胰腺上皮细胞转化为间充质细

胞,而过表达GREM1则可以让癌变细胞恢复正常化和“上皮化”^[64]。在药物递送系统方面,应用巨胞饮葡聚糖可以实现药物向携带KRAS突变的胰腺癌细胞的高效递送^[65]。一种反转式基质穿透胶束,可以响应肿瘤微环境实现电荷由负转正的过程,实现胰腺癌深部组织的穿透和药物递送^[66]。

高通量测序技术也被尝试用于协助PDAC患者选择个性化的靶向治疗方案,其中BRCA1、BRCA2和FANCM基因突变和HER2基因扩增具有强指导意义,携带这些遗传变异的胰腺癌患者最有可能从靶向治疗中获益,延长生存期^[67]。除借助高通量测序的分析外,还可以使用患者个体类器官来筛选并协助指导临床的药物治疗。类器官是微小的3D细胞簇,是患者肿瘤的微型版本,近期一项研究^[68]开发了一种快速的类器官构建流程,可以在一周内为胰腺癌患者提供个性化的药物测试结果。

3 临床研究进展

3.1 诊断方面

胰腺癌早期症状隐匿且不典型,诊断困难,大部分患者就诊时已处于中晚期,失去根治性手术的机会。普通人群进行血清标志物CA19-9的检测即可,不建议过度筛查,而高危人群进行影像学胰腺癌筛查则非常必要^[69]。高危人群被定义为符合PDAC家族史和(或)存在已知致病性胚系突变的人,应采用何种筛查方式目前尚未达成共识^[70]。胰腺癌早期检测联盟近期提出了应在胰腺癌筛查中采用标准化成像和MRI报告模板,以提高筛查的一致性和准确度^[71]。同时,一项最新的前瞻性研究^[72]表明,对胰腺癌遗传易感的无症状人群开展内镜超声和MRI/胆管胰腺造影的年度体检可以带来显著益处。利用人工智能分析胰腺图像特征来提高PDAC风险预测和信息处理的工作效率和准确度,可以更好地为高危人群提供服务^[73]。在回顾性研究^[74-75]中,研究者使用从108个对比增强腹部CT扫描图像中获得的324个区域图像数据集开展机器学习训练,使得人工智能对胰腺癌风险的分类准确度达到89.3%,灵敏度和特异度分别达到86.0%和

93.0%。然而，仅基于成像模式的胰腺癌早期筛查显然是不够的，应结合生物标志物的检测，获得更为可靠的预测结果。

近期有多种新型血清生物标志物被提出。血清蛋白N-聚糖可以作为高危人群胰腺癌风险的早期检测指标之一^[76]。一组在胰腺癌中具有促癌作用的长链非编码RNA (long non-coding RNA, lncRNA) 也可以作为胰腺癌的新型标志物和潜在干预靶点^[77]。另一项研究^[78]则鉴定了PDAC患者血清的miRNA特征，确定了1组9个miRNA (miR-205-5p、934、192-5p、194-5p、194-3p、215-5p、375-3p、552-3p和1251-5p) 的指纹，用于识别早期PDAC患者。还有一项研究^[79]提出，miRNA的甲基化水平本身也可作为早期胰腺癌诊断的重要生物标志物，其灵敏度和特异度甚至要优于癌胚抗原 (carcinoembryonic antigen, CEA) 和CA19-9。最后，细胞外囊泡在胰腺癌监测中的应用也取得进展，通过测量微小血浆样本中IgG阳性细胞外囊泡的占比，可以快速评估胰腺癌患者接受治疗的效果^[80]。

3.2 治疗方面

3.2.1 手术治疗

手术根治是目前治愈胰腺癌的唯一机会。近年来，腹腔镜和机器人微创技术被广泛应用于胰腺癌的手术治疗。微创技术可以缩短胰腺癌术后患者的住院时间，减少术中出血量和输血的概率，减轻术后疼痛并缩短住院时间，同时，其肿瘤学结果如淋巴结清扫数目、R0切除率等方面与开放手术类似^[81]。一项回顾性研究^[82]通过倾向评分模型分析396例胰腺癌手术病例，其中198例为微创胰腺手术组，198例为开放胰腺手术组，微创胰腺手术组的中位总生存期为30.7个月，而开放胰腺手术组仅为20.3个月，中位无疾病生存期分别为14.8和10.7个月，微创胰腺手术组均优于开放胰腺手术组，差异有统计学意义，但仍需前瞻性多中心随机对照临床试验的进一步验证。目前推荐大型胰腺肿瘤中心中已经历微创学习曲线的医师，优先选择腹腔镜或机器人微创手术。

根治性顺行模块化胰脾切除术被应用于胰体

尾癌患者，其技术关键是对腹膜后切除平面的拓展，改善了腹膜后切缘R0切除和对血管根部的淋巴结清扫。近期一项研究^[83]对远端胰腺切除术 (distal pancreatectomy, DP) 与根治性顺行模块化胰脾切除术开展术后胰瘘 (postoperative pancreatic fistula, POPF)、临床相关POPF、切口手术部位感染、器官腔隙手术部位感染等并发症风险评分分析，结果表明，与DP相比，根治性顺行模块化胰脾切除术不会增加并发症，并建议在胰腺癌手术中常规使用。手术样本的阳性切缘通常预示着更差的预后。最近一项回顾性研究^[84]对PDAC患者胰十二指肠切除术 (pancreaticoduodenectomy, PD) 和DP中R1切除 (切除边缘1 mm以内的显微肿瘤浸润) 的独立风险因素进行分析，结果显示，N_{1/2}分期是PD R1切除的独立风险因素，T₃分期则是DP R1切除的独立风险因素，该结果可以更好地协助医师作出合理的手术决策。

胰腺癌根治性手术常需联合血管切除重建。近期国际胰腺外科研究组 (International Study Group of Pancreatic Surgery, ISGPS) 对2 265例接受PDAC切除术的患者进行了回顾分析^[85]，重点关注胰腺癌伴随门静脉切除后的患者生存，结果表明，术后门静脉血栓形成和胰腺相关手术并发症与重建移植类型相关，但术后2年内胰腺癌伴随门静脉切除手术带来的生存获益要大于血栓形成的风险。另外一项研究^[86]提出，在PDAC术前，可以基于CT评估肠系膜上门静脉的参与情况和手术风险。此外，胰腺癌患者有时会在手术期间被诊断出转移而不可切除，近期一项研究^[87]调查了这类情况的术前风险因素，结果显示，非自愿体重减轻和CA19-9的升高是主要的独立风险因素。

胰腺癌术后肝转移很常见，且很难预测，预后很差。近期一项研究^[88]表明，肿瘤分化不良、大小、淋巴管血管侵犯和肝纤维化可以预测肝转移的风险。其中最重要的是要结合术前的肝脏CT分析来协助识别肝转移高风险的患者。胰腺癌术后的肺转移也很常见，另一项研究^[89]调查了PDAC术后肺转移的临床病理学特征和风险

因素, 结果显示, 肺转移的预后比其他部位转移好, 主动脉旁淋巴结转移和女性是PDAC手术切除后肺部转移的独立风险因素。

3.2.2 药物治疗

胰腺癌药物治疗主要是5类化疗药(吉西他滨类、氟尿嘧啶类、奥沙利铂类、紫杉醇类和伊立替康类)和2种靶向药(口服小分子酪氨酸激酶抑制剂厄洛替尼和静脉注射用尼妥珠单抗), 其中, 最为经典的一线化疗方案仍是吉西他滨/纳米白蛋白结合型紫杉醇(GEM/nab-PTX)和FOLFIRINOX方案。总体而言, 2022年的药物治疗方案没有发生大的变动, 但部分药物临床试验展现出不错的前景。

化疗和免疫治疗的结合改善了一些实体瘤的治疗。化疗通常可以改变肿瘤免疫微环境, 克服胰腺癌对免疫治疗的耐药性, 是目前炙手可热的临床试验方案。宾夕法尼亚大学佩雷尔曼医学院的研究人员主持的一项II期PRINCE临床试验^[90]纳入105例转移性胰腺癌患者, 随机分配为PD-1单抗nivolumab/化疗组、CD40激动性单抗sotigalimab/化疗组和nivolumab/sotigalimab/化疗组, 对符合标准的纳入患者行疗效评估, 主要终点为1年总生存率。其中, 接受PD-1单抗nivolumab和两种化疗药物(GEM/nab-PTX)治疗的患者1年生存率为57.7%, 显著高于仅接受化疗的历史平均生存率35.0%; 接受CD40激动性单抗sotigalimab和化疗的患者1年生存率为48.1%, 差异无统计学意义, 但其中瘤内CD4阳性T细胞浸润更多的患者获益较大^[90]。上述研究表明, 接受化疗和免疫联合治疗可能使胰腺癌患者获益, 但也要防范由于T细胞的过度激活导致免疫进入耗竭状态。

胰腺癌的新辅助治疗一直存在争议, 2022年PREOPANC临床试验^[91]5年生存数据进行了更新, 与之前的初步结果不同, 最新的5年生存数据显示, 新辅助放化疗组较直接手术组具有更好的5年生存率, 新辅助放化疗组的5年生存率达到20.5%, 而直接手术组仅为6.5%, 尤其临界可切除胰腺癌患者获益更大。同时, 近期NUPAT-01临床试验^[92]结果也表明, 使用FOLFIRINOX

或GEM/nab-PTX进行新辅助化疗耐受性良好, 且有生存获益, 建议对交界可切除胰腺癌患者行新辅助化疗, 化疗方案选择GEM/nab-PTX或FOLFIRINOX均可。

多年来, KRAS基因被称为胰腺癌中难以成药的明星靶点, 这种情况目前有所改变。Sotorasib(AMG510)和Adgrasib(MRTX849)均是第2代KRAS^{G12C}高选择性抑制剂, 可以结合KRAS^{G12C}, 将其锁定在非活性状态, 临床研究^[93-95]中显示出良好效果, 并获得美国FDA快速批准用于治疗KRAS^{G12C}突变的肿瘤。胰腺癌中KRAS致癌突变主要是KRAS^{G12D}, 近期一项研究^[96]报道了一种新型小分子抑制剂可以攻击KRAS^{G12D}, 并已在胰腺癌临床前模型中成功缩小肿瘤、阻止癌症生长。该研究中使用的小分子抑制剂MRTX1133专门针对KRAS^{G12D}突变体而设计, 不仅可以靶向突变蛋白, 还可以招募免疫系统的协同杀伤, 目前处于临床试验中, 结果令人期待。

3.2.3 放疗和质子治疗

放疗在胰腺癌的术前、术后治疗中依然扮演着重要角色, 近期的一项回顾性调查^[97]指出, 新辅助多药剂化疗结合立体定向放疗可以优化手术R0切除率和病理学反应, 是非转移PDAC患者接受术前治疗较好的选择, 其总体中位生存期达到29.5个月, 优于新辅助多药剂化疗结合常规分级放疗的24.6个月。还有一项研究^[98]分析了辅助顺序放化疗对PDAC术后存活率的影响, 结果显示, 对于转移高风险患者来说, 常规分级放疗会在术后1年内带来显著的生存获益。即使一些最初无法切除的胰腺癌患者接受放化疗后也可能获得手术机会。在此前发表的临床试验^[99]中, 49例局部晚期、不可切除的胰腺癌患者先后接受了化疗和质子治疗, 最后, 49例患者中有34例接受了手术切除, R0切除率为61%。另外一项早期发表的I/II期前瞻性研究^[100]的结果显示, 50例局部晚期胰腺癌患者接受了质子治疗和吉西他滨化疗, 1年总生存率为76.8%。质子治疗作为一种利用布拉格峰效应的先进放疗类治疗手段, 在难以用常规放疗和手术治愈的胰腺癌治疗中具有

不可替代的应用价值，但相关研究较少^[101]。

3.2.4 肿瘤疫苗和细胞治疗

胰腺癌免疫原性低，是经典的“冷”肿瘤，常规的肿瘤特异性新抗原介导的疫苗治疗难以激活肿瘤微环境中的T细胞免疫，近年来的胰腺癌疫苗研究总体没有大的进展。来自阿尔伯特·爱因斯坦医学院的研究人员^[102]设计了一种基于微生物的疫苗治疗策略，成功地提高了免疫系统对胰腺癌的识别和攻击，将癌症转移减少了87%，研究者利用减毒后的*Listeria monocytogenes*菌，将高免疫原性的破伤风毒素蛋白（TT₈₅₆₋₁₃₁₃）输送到PDAC肿瘤中，表达破伤风毒素蛋白的肿瘤细胞可以激活人体原有的破伤风特异性记忆T细胞，将其吸引到肿瘤微环境中，产生穿孔素和颗粒酶B，对受感染的肿瘤细胞进行杀伤。该策略巧妙地利用了这样一个事实，即几乎所有人都在幼年时接种过破伤风疫苗并保留有强特异性的破伤风特异性记忆T细胞。该研究已被授权洛基治疗公司，该公司计划将该技术商业化，以进一步服务于胰腺癌患者。另一项研究^[103]表明，肿瘤细胞的衰老可以强烈刺激免疫细胞，将衰老的胰腺癌细胞作为疫苗，更容易激活抗肿瘤免疫。临床研究方面，此前一项已进入Ⅲ期临床试验^[104]的Algenpantucel-L疫苗2022年宣告失败，Algenpantucel-L通过克隆鼠和猪的半乳糖基转移酶基因并将其转入人的胰腺癌细胞，利用人体针对异种抗原的天然抗体和NK细胞杀伤肿瘤，Ⅲ期试验结果显示，接受Algenpantucel-L组的存活时间相比标准治疗组无显著获益（27.3个月 vs 30.4个月）。

胰腺癌的嵌合抗原受体T细胞（chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T）治疗一直尝试复制该技术在白血病中的成功，目前有30~40个在clinicaltrials.gov中注册并以胰腺癌为主要靶点的CAR-T临床试验，靶点主要为Claudin18.2（NCT04404595、NCT03874897）、CEA（NCT04037241）、Mesothelin（NCT03323944）和CD276（B7-H3，NCT05143151）等。近年来，Claudin18.2作为肿瘤特异性抗原成为胰腺癌药物研发的热门靶

点，除CAR-T外，还有数种靶向Claudin18.2的药物仍在进行临床试验中，包括Claudin18.2单抗（NCT04495296/CTR20201281）和抗Claudin18.2的T细胞衔接双特异性抗体（NCT0564458）等^[105]。

2022年胰腺癌细胞治疗领域的最大突破在于新生抗原特异性的T细胞受体工程化T（T-cell receptor engineered T, TCR-T）细胞治疗。在一项临床试验^[21, 106]中，1例晚期胰腺癌女性患者在接受了1次 16.2×10^9 个识别HLA-C*08:02递呈的KRAS^{G12D}抗原的TCR-T细胞后获得了缓解，在TCR-T细胞输注6个月后，患者肿瘤缩小了72%，TCR-T占外周血的2%以上。该研究描述了TCR-T细胞在胰腺癌个性化精准治疗中的可行性和巨大潜力。这是一项将胰腺癌TCR-T细胞治疗理念从实验室带向临床的长期工作，即从肿瘤浸润T细胞中提取肿瘤特异性T细胞，鉴定其可以识别KRAS^{G12D}等各类新生抗原的TCR-T序列，合成并构建TCR转基因表达序列，改造患者自身的T细胞，将改造后的TCR-T细胞用于治疗符合要求的胰腺癌或其他肿瘤。CAR-T和TCR-T都是经过基因改造的T细胞，相比CAR-T，TCR-T在胰腺癌治疗中具备独特优势，TCR可以识别更大范围内的肿瘤特异性抗原，能对低水平变异的胞内抗原进行高灵敏度的识别，给予临床更多的选择，但其在主要组织相容性复合体（major histocompatibility complex, MHC）限制性和通用性等方面存在不足，有待进一步探索和优化。

4 总结与展望

胰腺癌是一种系统性疾病，没有任何一种治疗手段能够完全控制或消灭肿瘤。以手术为例，对于已经播散至循环系统或隐匿位点的癌细胞，以手术为主的局部治疗往往无能为力，必须依靠术前、术后的辅助治疗加以控制。因此，系统性疾病需要应用综合治疗的理论和策略，这是短期内提升胰腺癌生存率的重要路径。同时，胰腺癌的治疗急需新突破，开发新型治疗药物和方法是未来攻克胰腺癌的唯一希望。2022年的今天，我们已经看到了诸如KRAS^{G12D}小分子抑制剂和新生抗原特异性TCR-T细胞这些曾经被认为很难实现的科研转化成果，相信

在未来的5~10年,我们将一起见证胰腺癌诊断治疗技术更令人惊叹的发展。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries [J] . CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209–249.
- [2] WILD C P, WEIDERPASS E, STEWART B W. World cancer report: cancer research for cancer prevention [M] . Lyon: IARC Publications, 2020.
- [3] SIEGEL R L, MILLER K D, FUCHS H E, et al. Cancer statistics, 2022 [J] . CA Cancer J Clin, 2022, 72(1): 7–33.
- [4] XIA C F, DONG X S, LI H, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants [J] . Chin Med J (Engl), 2022, 135(5): 584–590.
- [5] IRFAN A, FANG H A, AWAD S, et al. Does race affect the long-term survival benefit of systemic therapy in pancreatic adenocarcinoma? [J] . Am J Surg, 2022, 224(3): 955–958.
- [6] ARJANI S, SAINT-MAURICE P F, JULIÁN-SERRANO S, et al. Body mass index trajectories across the adult life course and pancreatic cancer risk [J] . JNCI Cancer Spectr, 2022, 6(6): pkac066.
- [7] SHARMA S, TAPPER W J, COLLINS A, et al. Predicting pancreatic cancer in the UK biobank cohort using polygenic risk scores and diabetes mellitus [J] . Gastroenterology, 2022, 162(6): 1665–1674.e2.
- [8] WANG L, SCOTT F L, BOURSI B, et al. Cost-effectiveness of a risk-tailored pancreatic cancer early detection strategy among patients with new-onset diabetes [J] . Clin Gastroenterol Hepatol, 2022, 20(9): 1997–2004.e7.
- [9] JULIÁN-SERRANO S, REEDY J, ROBIEN K, et al. Adherence to 5 diet quality indices and pancreatic cancer risk in a large US prospective cohort [J] . Am J Epidemiol, 2022, 191(9): 1584–1600.
- [10] MUNIGALA S, SUBRAMANIAM D S, SUBRAMANIAM D P, et al. Incidence and risk of pancreatic cancer in patients with a new diagnosis of chronic pancreatitis [J] . Dig Dis Sci, 2022, 67(2): 708–715.
- [11] MUNIGALA S, ALMASKEEN S, SUBRAMANIAM D S, et al. Acute pancreatitis recurrences augment long-term pancreatic cancer risk [J] . Am J Gastroenterol, 2022. [Online ahead of print]
- [12] MAHAJAN U M, OEHRLE B, SIRTL S, et al. Independent validation and assay standardization of improved metabolic biomarker signature to differentiate pancreatic ductal adenocarcinoma from chronic pancreatitis [J] . Gastroenterology, 2022, 163(5): 1407–1422.
- [13] CHEN W S, CHEN Q L, PARKER R A, et al. Risk prediction of pancreatic cancer in patients with abnormal morphologic findings related to chronic pancreatitis: a machine learning approach [J] . Gastro Hep Adv, 2022, 1(6): 1014–1026.
- [14] POLLINI T, ADSAY V, CAPURSO G, et al. The tumour immune microenvironment and microbiome of pancreatic intraductal papillary mucinous neoplasms [J] . Lancet Gastroenterol Hepatol, 2022, 7(12): 1141–1150.
- [15] HERNANDEZ S, PARRA E R, URAOKA N, et al. Diminished immune surveillance during histologic progression of intraductal papillary mucinous neoplasms offers a therapeutic opportunity for cancer interception [J] . Clin Cancer Res, 28(9): 1938–1947.
- [16] LIFFERS S T, GODFREY L, FROHN L, et al. Molecular heterogeneity and commonalities in pancreatic cancer precursors with gastric and intestinal phenotype [J] . Gut, 2022: gutjnl-gu2021–326550.
- [17] FELIX K, HONDA K, NAGASHIMA K, et al. Noninvasive risk stratification of intraductal papillary mucinous neoplasia with malignant potential by serum apolipoprotein-A2-isoforms [J] . Int J Cancer, 2022, 150(5): 881–894.
- [18] YAMAGUCHI A, TAZUMA S, TAMARU Y, et al. Long-standing diabetes mellitus increases concomitant pancreatic cancer risk in patients with intraductal papillary mucinous neoplasms [J] . BMC Gastroenterol, 2022, 22(1): 529.
- [19] PEDUZZI G, ARCHIBUGI L, KATZKE V, et al. Common variability in oestrogen-related genes and pancreatic ductal adenocarcinoma risk in women [J] . Sci Rep, 2022, 12(1): 18100.
- [20] CAO L W, HUANG C, CUI ZHOU D, et al. Proteogenomic characterization of pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . Cell, 2021, 184(19): 5031–5052.e26.
- [21] LEIDNER R, SANJUAN SILVA N, HUANG H Y, et al. Neoantigen T-cell receptor gene therapy in pancreatic cancer [J] . N Engl J Med, 2022, 386(22): 2112–2119.
- [22] ASTIAZARAN-SYMONDS E, KIM J, HALEY J S, et al. A genome-first approach to estimate prevalence of germline pathogenic variants and risk of pancreatic cancer in select cancer susceptibility genes [J] . Cancers, 2022, 14(13): 3257.
- [23] GARDINER A, KIDD J, ELIAS M C, et al. Pancreatic ductal carcinoma risk associated with hereditary cancer-risk genes [J] . J Natl Cancer Inst, 2022, 114(7): 996–1002.
- [24] GIACCHERINI M, FARINELLA R, GENTILUOMO M, et al. Association between a polymorphic variant in the *CDKN2B-AS1/ANRIL* gene and pancreatic cancer risk [J] . Int J Cancer, 2022. [Online ahead of print]
- [25] SARDARZADEH N, KHOJASTEH-LEYLAKOOHI F, DAMAVANDI S, et al. Association of a genetic variant in the cyclin-dependent kinase inhibitor 2B with risk of pancreatic cancer [J] . Rep Biochem Mol Biol, 2022, 11(2): 336–343.
- [26] GIACCHERINI M, GENTILUOMO M, ARCIDIACONO P G, et al. A polymorphic variant in telomere maintenance is associated

- with worrisome features and high-risk stigmata development in IPMNs [J]. *Carcinogenesis*, 2022, 43(8): 728–735.
- [27] RAMAKRISHNAN G, PARAJULI P, SINGH P, et al. NF1 loss of function as an alternative initiating event in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cell Rep*, 2022, 41(6): 111623.
- [28] TIAN J B, CHEN C, RAO M L, et al. Aberrant RNA splicing is a primary link between genetic variation and pancreatic cancer risk [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(11): 2084–2096.
- [29] OZTURK H, CINGOZ H, TUFAN T R, et al. ISL2 is a putative tumor suppressor whose epigenetic silencing reprograms the metabolism of pancreatic cancer [J]. *Dev Cell*, 2022, 57(11): 1331–1346.e9.
- [30] HUANG H, PAN R N, ZHAO Y, et al. L3MBTL2-mediated CGA transcriptional suppression promotes pancreatic cancer progression through modulating autophagy [J]. *iScience*, 2022, 25(5): 104249.
- [31] NI Q Z, ZHU B, JI Y, et al. PDPF promotes the development of mutant *KRAS*-driven pancreatic ductal adenocarcinoma by regulating the GEF activity of SOS1 [J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2022: e2202448.
- [32] DE ANDRÉS M P, JACKSON R J, FELIPE I, et al. GATA4 and GATA6 loss-of-expression is associated with extinction of the classical programme and poor outcome in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Gut*, 2022: gutjnl-gu2021-325803.
- [33] HE D, FENG H J, SUNDBERG B, et al. Methionine oxidation activates pyruvate kinase M2 to promote pancreatic cancer metastasis [J]. *Mol Cell*, 2022, 82(16): 3045–3060.e11.
- [34] DOFFO J, BAMOPOULOS S A, KÖSE H, et al. NOXA expression drives synthetic lethality to RUNX1 inhibition in pancreatic cancer [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2022, 119(9): e2105691119.
- [35] CHENG R J, LI F Y, ZHANG M L, et al. A novel protein RASON encoded by a lncRNA controls oncogenic RAS signaling in *KRAS* mutant cancers [J]. *Cell Res*, 2022. [Online ahead of print]
- [36] MARUI S, NISHIKAWA Y, SHIOKAWA M, et al. Context-dependent roles of Hes1 in the adult pancreas and pancreatic tumor formation [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(6): 1613–1629. e12.
- [37] FAN X Y, LU P, WANG H W, et al. Integrated single-cell multiomics analysis reveals novel candidate markers for prognosis in human pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cell Discov*, 2022, 8(1): 13.
- [38] SHI X H, LI Y G, YUAN Q Y, et al. Integrated profiling of human pancreatic cancer organoids reveals chromatin accessibility features associated with drug sensitivity [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2169.
- [39] ZHU Q, ZHOU H, WU L M, et al. O-GlcNAcylation promotes pancreatic tumor growth by regulating malate dehydrogenase 1 [J]. *Nat Chem Biol*, 2022, 18(10): 1087–1095.
- [40] LIU Y, DEGUCHI Y, WEI D Y, et al. Rapid acceleration of *KRAS*-mutant pancreatic carcinogenesis via remodeling of tumor immune microenvironment by PPAR δ [J]. *Nat Commun*, 2022, 13(1): 2665.
- [41] KONG W J, LIU Z S, SUN M N, et al. Synergistic autophagy blockade and VDR signaling activation enhance stellate cell reprogramming in pancreatic ductal adenocarcinoma [J]. *Cancer Lett*, 2022, 539: 215718.
- [42] GRECO B, MALACARNE V, DE GIRARDI F, et al. Disrupting N-glycan expression on tumor cells boosts chimeric antigen receptor T cell efficacy against solid malignancies [J]. *Sci Transl Med*, 2022, 14(628): eabg3072.
- [43] WANG Z K, MORESCO P, YAN R, et al. Carcinomas assemble a filamentous CXCL12-keratin-19 coating that suppresses T cell-mediated immune attack [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, 119(4): e2119463119.
- [44] MI H Y, SIVAGNANAM S, BETTS C B, et al. Quantitative spatial profiling of immune populations in pancreatic ductal adenocarcinoma reveals tumor microenvironment heterogeneity and prognostic biomarkers [J]. *Cancer Res*, 2022, 82(23): 4359–4372.
- [45] ZHOU D C, JAYASINGHE R G, CHEN S Q, et al. Spatially restricted drivers and transitional cell populations cooperate with the microenvironment in untreated and chemo-resistant pancreatic cancer [J]. *Nat Genet*, 2022, 54(9): 1390–1405.
- [46] HUANG H C, WANG Z N, ZHANG Y Q, et al. Mesothelial cell-derived antigen-presenting cancer-associated fibroblasts induce expansion of regulatory T cells in pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(6): 656–673.e7.
- [47] KARTAL E, SCHMIDT T S B, MOLINA-MONTES E, et al. A faecal microbiota signature with high specificity for pancreatic cancer [J]. *Gut*, 2022, 71(7): 1359–1372.
- [48] NAGATA N, NISHIJIMA S, KOJIMA Y, et al. Metagenomic identification of microbial signatures predicting pancreatic cancer from a multinational study [J]. *Gastroenterology*, 2022, 163(1): 222–238.
- [49] GHADDAR B, BISWAS A, HARRIS C, et al. Tumor microbiome links cellular programs and immunity in pancreatic cancer [J]. *Cancer Cell*, 2022, 40(10): 1240–1253.e5.
- [50] SU H, YANG F, FU R, et al. Collagenolysis-dependent DDR1 signalling dictates pancreatic cancer outcome [J]. *Nature*, 2022, 610(7931): 366–372.
- [51] HALBROOK C J, THURSTON G, BOYER S, et al. Differential integrated stress response and asparagine production drive symbiosis and therapy resistance of pancreatic adenocarcinoma cells [J]. *Nat Cancer*, 2022, 3(11): 1386–1403.
- [52] GUBBALA V B, JYTOSANA N, TRINH V Q, et al. Eicosanoids in the pancreatic tumor microenvironment—a multicellular, multifaceted progression [J]. *Gastro Hep Adv*, 2022, 1(4): 682–697.
- [53] KIM P K, HALBROOK C J, KERK S A, et al. Hyaluronic acid fuels pancreatic cancer cell growth [J]. *Elife*, 2021, 10: e62645.
- [54] BAI J R, LIU T, TU B, et al. Autophagy loss impedes cancer-

- associated fibroblast activation via downregulating proline biosynthesis [J] . *Autophagy*, 2022, 1–12.
- [55] FALCOMATÀ C, BÄRTHEL S, WIDHOLZ S A, et al. Selective multi-kinase inhibition sensitizes mesenchymal pancreatic cancer to immune checkpoint blockade by remodeling the tumor microenvironment [J] . *Nat Cancer*, 2022, 3(3): 318–336.
- [56] GU J Y, HUANG W J, WANG X X, et al. Hsa-miR-3178/RhoB/PI3K/Akt, a novel signaling pathway regulates ABC transporters to reverse gemcitabine resistance in pancreatic cancer [J] . *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 112.
- [57] LIU J J, JING W H, WANG T Y, et al. Functional metabolomics revealed the dual-activation of cAMP-AMP axis is a novel therapeutic target of pancreatic cancer [J] . *Pharmacol Res*, 2022, 187: 106554.
- [58] ZENG X Y, ZHAO F, CUI G F, et al. METTL16 antagonizes MRE11-mediated DNA end resection and confers synthetic lethality to PARP inhibition in pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Nat Cancer*, 2022, 3(9): 1088–1104.
- [59] VAZIRI-GOHAR A, CASSEL J, MOHAMMED F S, et al. Limited nutrient availability in the tumor microenvironment renders pancreatic tumors sensitive to allosteric IDH1 inhibitors [J] . *Nat Cancer*, 2022, 3(7): 852–865.
- [60] WANG P Y, ZHANG T, WANG X J, et al. Aberrant human ClpP activation disturbs mitochondrial proteome homeostasis to suppress pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Cell Chem Biol*, 2022, 29(9): 1396–1408. e8.
- [61] LI J H, LAMA R, GALSTER S L, et al. Small-molecule MMRI62 induces ferroptosis and inhibits metastasis in pancreatic cancer via degradation of ferritin heavy chain and mutant p53 [J] . *Mol Cancer Ther*, 2022, 21(4): 535–545.
- [62] WENG N N, QIN S Y, LIU J Y, et al. Repurposing econazole as a pharmacological autophagy inhibitor to treat pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Acta Pharm Sin B*, 2022, 12(7): 3085–3102.
- [63] DA SILVA L, JIANG J M, PERKINS C, et al. Pharmacological inhibition and reversal of pancreatic acinar ductal metaplasia [J] . *Cell Death Discov*, 2022, 8(1): 378.
- [64] LAN L X, EVAN T, LI H F, et al. GREM1 is required to maintain cellular heterogeneity in pancreatic cancer [J] . *Nature*, 2022, 607(7917): 163–168.
- [65] YUAN F, SUN M N, LIU Z S, et al. Macropinocytic dextran facilitates KRAS-targeted delivery while reducing drug-induced tumor immunity depletion in pancreatic cancer [J] . *Theranostics*, 2022, 12(3): 1061–1073.
- [66] CHEN Q J, WANG Q B, WANG Y, et al. Penetrating micelle for reversing immunosuppression and drug resistance in pancreatic cancer treatment [J] . *Small*, 2022, 18(18): e2107712.
- [67] TIBILETTI M G, CARNEVALI I, PENSOTTI V, et al. OncoPan®: an NGS-based screening methodology to identify molecular markers for therapy and risk assessment in pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Biomedicines*, 2022, 10(5): 1208.
- [68] KHAN S, LUCK H, WINER S, et al. Emerging concepts in intestinal immune control of obesity-related metabolic disease [J] . *Nat Commun*, 2021, 12(1): 2598.
- [69] PREVENTIVE SERVICES TASK FORCE U S, OWENS D K, DAVIDSON K W, et al. Screening for pancreatic cancer: US preventive services task force reaffirmation recommendation statement [J] . *JAMA*, 2019, 322(5): 438–444.
- [70] GOGGINS M, OVERBEEK K A, BRAND R, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium [J] . *Gut*, 2020, 69(1): 7–17.
- [71] HUANG C C, SIMEONE D M, LUK L, et al. Standardization of MRI screening and reporting in individuals with elevated risk of pancreatic ductal adenocarcinoma: consensus statement of the PRECEDE consortium [J] . *AJR Am J Roentgenol*, 2022, 219(6): 903–914.
- [72] OVERBEEK K A, LEVINK I J M, KOOPMANN B D M, et al. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals [J] . *Gut*, 2022, 71(6): 1152–1160.
- [73] QURESHI T A, JAVED S, SARMADI T, et al. Artificial intelligence and imaging for risk prediction of pancreatic cancer: a narrative review [J] . *Chin Clin Oncol*, 2022, 11(1): 1.
- [74] JAVED S, QURESHI T A, GADDAM S, et al. Risk prediction of pancreatic cancer using AI analysis of pancreatic subregions in computed tomography images [J] . *Front Oncol*, 2022, 12: 1007990.
- [75] AHMAD QURESHI T, GADDAM S, WACHSMAN A M, et al. Predicting pancreatic ductal adenocarcinoma using artificial intelligence analysis of pre-diagnostic computed tomography images [J] . *Cancer Biomark*, 2022, 33(2): 211–217.
- [76] LEVINK I J M, KLATTE D C F, HANNA-SAWIRES R G, et al. Longitudinal changes of serum protein N-glycan levels for earlier detection of pancreatic cancer in high-risk individuals [J] . *Pancreatology*, 2022, 22(4): 497–506.
- [77] DA PAIXÃO V F, SOSA O J, DA SILVA PELEGRINA D V, et al. Annotation and functional characterization of long noncoding RNAs deregulated in pancreatic adenocarcinoma [J] . *Cell Oncol*, 2022, 45(3): 479–504.
- [78] KANDIMALLA R, SHIMURA T, MALLIK S, et al. Identification of serum miRNA signature and establishment of a nomogram for risk stratification in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . *Ann Surg*, 2022, 275(1): e229–e237.
- [79] KONNO M, KOSEKI J, ASAI A, et al. Distinct methylation levels of mature microRNAs in gastrointestinal cancers [J] . *Nat Commun*, 2019, 10(1): 3888.
- [80] COUTO N, ELZANOWSKA J, MAIA J, et al. IgG+ extracellular vesicles measure therapeutic response in advanced pancreatic cancer [J] . *Cells*, 2022, 11(18): 2800.
- [81] BHANDARE M S, PARRAY A, CHAUDHARI V A, et al. Minimally invasive surgery for pancreatic cancer—are we there yet? A narrative review [J] . *Chin Clin Oncol*, 2022, 11(1): 3.

- [82] TOPAL H, AERTS R, LAENEN A, et al. Survival after minimally invasive vs open surgery for pancreatic adenocarcinoma [J] . JAMA Netw Open, 2022, 5(12): e2248147.
- [83] SUTTON T L, POTTER K C, MAYO S C, et al. Complications in distal pancreatectomy versus radical antegrade modular pancreatosplenectomy: a disease risk score analysis utilizing national surgical quality improvement project data [J] . World J Surg, 2022, 46(7): 1768–1775.
- [84] LI B, GUO S W, YIN X Y, et al. Risk factors of positive resection margin differ in pancreaticoduodenectomy and distal pancreatosplenectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma undergoing upfront surgery [J] . Asian J Surg, 2022: S1015–S9584(22)01438–5.
- [85] HACKERT T, KLAIBER U, HINZ U, et al. Portal vein resection in pancreatic cancer surgery: risk of thrombosis and radicality determine survival [J] . Ann Surg, 2022. [Online ahead of print]
- [86] ZHOU Y P, WANG J T, ZHANG S L, et al. A CT radiomics-based risk score for preoperative estimation of intraoperative superior mesenteric-portal vein involvement in pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . Ann Surg Oncol, 2022. [Online ahead of print]
- [87] SAHLSTRÖM E, BEREZA-CARLSON P, NILSSON J, et al. Risk factors and outcomes for patients with pancreatic cancer undergoing surgical exploration without resection due to metastatic disease: a national cohort study [J] . Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2022, 21(3): 279–284.
- [88] ZAMBIRINIS C P, MIDYA A, CHAKRABORTY J, et al. Recurrence after resection of pancreatic cancer: can radiomics predict patients at greatest risk of liver metastasis? [J] . Ann Surg Oncol, 2022, 29(8): 4962–4974.
- [89] ASAKURA Y, TOYAMA H, ISHIDA J, et al. Clinicopathological variables and risk factors for lung recurrence after resection of pancreatic ductal adenocarcinoma [J] . Asian J Surg, 2023, 46(1): 207–212.
- [90] PADRÓN L J, MAURER D M, O'HARA M H, et al. Sotigalimab and/or nivolumab with chemotherapy in first-line metastatic pancreatic cancer: clinical and immunologic analyses from the randomized phase 2 PRINCE trial [J] . Nat Med, 2022, 28(6): 1167–1177.
- [91] VERSTEIJNE E, VAN DAM J L, SUKER M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy versus upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: long-term results of the Dutch randomized PREOPANC trial [J] . J Clin Oncol, 2022, 40(11): 1220–1230.
- [92] YAMAGUCHI J, YOKOYAMA Y, FUJII T, et al. Results of a phase II study on the use of neoadjuvant chemotherapy (FOLFIRINOX or GEM/nab-PTX) for borderline-resectable pancreatic cancer (NUPAT-01) [J] . Ann Surg, 2022, 275(6): 1043–1049.
- [93] CANON J, REX K, SAIKI A Y, et al. The clinical KRAS (G12C) inhibitor AMG 510 drives anti-tumour immunity [J] . Nature, 2019, 575(7781): 217–223.
- [94] FELL J B, FISCHER J P, BAER B R, et al. Identification of the clinical development candidate MRTX849, a covalent KRASG12C inhibitor for the treatment of cancer [J] . J Med Chem, 2020, 63(13): 6679–6693.
- [95] KWAN A K, PIAZZA G A, KEETON A B, et al. The path to the clinic: a comprehensive review on direct KRASG12C inhibitors [J] . J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 27.
- [96] KEMP S B, CHENG N, MARKOSYAN N, et al. Efficacy of a small molecule inhibitor of KrasG12D in immunocompetent models of pancreatic cancer [J] . Cancer Discov, 2022: CD-22-1066.
- [97] MOKHTEH M, MICCIO J A, JOHUNG K, et al. Multiagent chemotherapy followed by stereotactic body radiotherapy versus conventional radiotherapy for resected pancreas cancer [J] . Am J Clin Oncol, 2022, 45(11): 450–457.
- [98] NAFFOUJE S A, SABESAN A, KIM D W, et al. Adjuvant chemoradiotherapy in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: where does the benefit lie? A nomogram for risk stratification and patient selection [J] . J Gastrointest Surg, 2022, 26(2): 376–386.
- [99] RUTENBERG M S, NICHOLS R C. Proton beam radiotherapy for pancreas cancer [J] . J Gastrointest Oncol, 2020, 11(1): 166–175.
- [100] KOBEISSI J M, SIMONE C B 2nd, LIN H B, et al. Proton therapy in the management of pancreatic cancer [J] . Cancers, 2022, 14(11): 2789.
- [101] NAUMANN M, CZEMPIEL T, LÖBNER A J, et al. Combined systemic drug treatment with proton therapy: investigations on patient-derived organoids [J] . Cancers, 2022, 14(15): 3781.
- [102] SELVANESAN B C, CHANDRA D, QUISPE-TINTAYA W, et al. Listeria delivers tetanus toxoid protein to pancreatic tumors and induces cancer cell death in mice [J] . Sci Transl Med, 2022, 14(637): eabc1600.
- [103] MARIN I, BOIX O, GARCIA-GARIJO A, et al. Cellular senescence is immunogenic and promotes anti-tumor immunity [J] . Cancer Discov, 2022: CD-22-0523.
- [104] HEWITT D B, NISSEN N, HATOUM H, et al. A phase 3 randomized clinical trial of chemotherapy with or without algenpantucel-L (HyperAcute-pancreas) immunotherapy in subjects with borderline resectable or locally advanced unresectable pancreatic cancer [J] . Ann Surg, 2022, 275(1): 45–53.
- [105] ZHANG Z W, LIU X D, ZHOU L R, et al. Investigation of clinical application of claudin 18 isoform 2 in pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective analysis of 302 Chinese patients [J] . Histol Histopathol, 2022, 37(10): 1031–1040.
- [106] MELIEF C J M. T-cell immunotherapy against mutant KRAS for pancreatic cancer [J] . N Engl J Med, 2022, 386(22): 2143–2144.

(收稿日期: 2022-12-30 修回日期: 2023-01-13)